FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

N° 104

PAR

André, Jean, Marie BOUGUEN

Né le 10 Juillet 1919, à Lambezellec (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le 26 *février* 1947

ESSAIS CLINIQUES DE MYCOTHERAPIE PAR LES EXTRAITS INJECTABLES D'ASPERGILLUS FUMIGATUS

Président : M. BINET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

André, Jean, Marie BOUGUEN

Né le 10 Juillet 1919, à Lambezellec (Finistère).

Présentée et soutenue publiquement le 26 *février* 1947

ESSAIS CLINIQUES DE MYCOTHERAPIE PAR LES EXTRAITS INJECTABLES D'ASPERGILLUS FUMIGATUS

Président : M. BINET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... LÉON BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. ..... JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (JUSTIN)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff. DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT, L. C.
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ..	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA MERE ET A MON PERE

A qui je dois tout.

Sentiments affectueux de reconnaissance filiale.

A MA FIANCEE

A MON GRAND AMI PATRICK

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BINET

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de la Chaire de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie des Sciences
Commandeur de la Légion d'Honneur
Médaille d'Or du Service de Santé

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de profond respect et de gratitude.

A Monsieur le Docteur A. BOCAGE

Assistant de Dermatologie à l'Hôpital Saint-Louis

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a guidé de ses précieux conseils dans sa rédaction.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

INTRODUCTION

L'action d'un organisme sur un autre n'est pas une notion récente, il n'y a pas que les hommes qui soient des loups pour leurs semblables. PASTEUR et JOUBERT, dans leur communication à l'Académie des Sciences en 1877, montrèrent en effet que les infiniment petits n'échappent pas à cette loi.

Dans leur note, ces deux auteurs expliquèrent qu'une urine neutre ou légèrement alcaline est un excellent milieu de culture pour la bactérie charbonneuse, mais, remarquent-ils, si en même temps que la bactérie charbonneuse on introduit dans l'urine un autre microbe, le staphylocoque par exemple, la bactérie du charbon ne pousse plus et finit tôt ou tard par mourir.

La voie étant ouverte, les expériences vont se poursuivre et les faits s'accumuler de toutes parts. Cependant, les microbes ne sont pas les seuls organismes à sécréter des substances mortelles pour les autres organismes, les champignons microscopiques, eux aussi, y réussissent parfaitement. Dès 1896, l'Italien GOSIO prouve que de la culture d'une moisissure de la famille pénicillienne on peut extraire une substance cristalline, l'acide micophénolique, qui détruit elle aussi la bactérie charbonneuse.

Depuis, un immense chemin a été parcouru, — l'article du Professeur FLEMING, publié en 1929 dans le « British Journal of Experimental Pathology » et la

découverte, puis l'utilisation de la Pénicilline, en furent la première grande étape. A leur tour, la corylophylline, la gramicidine, la streptomycine, sont entrées dans la thérapeutique, y enrichissant un nouveau chapitre, la mycothérapie, qui chaque jour voit s'étendre son domaine.

Ces dernières années, de nombreuses études furent consacrées à l'examen et à l'expérimentation de nouvelles substances anti-bactériennes ou bactériostatiques engendrées par des champignons microscopiques ou des moisissures que l'on peut grouper sous le nom de mycones ou de fongines. Parmi celles-ci, il est un champignon du genre Aspergillus, l'*Aspergillus Fumigatus*, qui a fait l'objet de travaux de certains auteurs qui se sont intéressés aux substances élaborées par cet Aspergillus. C'est ainsi qu'en recherchant dans une bibliographie antérieure aux travaux de FLEMING, et par consequent ancienne, nous trouvons, à partir de 1912, une série de publications relatives aux travaux de VAUDREMER (1-2-3) sur l'*Aspergillus fumigatus*.

Dans une première note, cet auteur relate une série d'expériences montrant une action antagoniste entre la tuberculine et un extrait provenant d'une culture d'*Aspergillus fumigatus*. D'après ses observations, l'auteur conclut qu'il existe dans les extraits aspergillaires un principe thermostabile agissant sur la tuberculine.

Dans une deuxième publication, le même auteur expose l'action des extraits filtrés d'*Aspergillus fumigatus* sur le bacille tuberculeux lui-même. Une émulsion de bacille tuberculeux, provenant d'une culture sur bouillon glycériné, est mise en contact pendant vingt-quatre heures avec l'extrait aspergillaire. Au bout de ce temps, la plupart des bacilles ont perdu leur acido-résistance et l'expérience prouve que ces bacilles ne sont plus pathogènes pour le cobaye et le lapin.

Enfin, dans une dernière note, celle-ci complétant la précédente, VAUDREMER relate des essais thérapeutiques dans la tuberculose elle-même. Le traitement de plus de deux cents malades avec des extraits aspergillaires donne des résultats plus ou moins heureux, d'ailleurs longs à constater et difficiles à mesurer comme c'est souvent le cas pour la tuberculose, mais ne provoque jamais le moindre accident, prouvant ainsi l'innocuité parfaite du liquide.

Au moment où les travaux sur la Pénicilline prirent un grand développement — nous laissons volontairement à part la bibliographie relative à la Pénicilline — d'autres moisissures furent étudiées parallèlement au genre Penicillium, et en particulier le genre Aspergillus.

En 1938, ANSLOW et RAISTRICK (4) isolent, à partir de cultures d'*Aspergillus fumigatus*, un dérivé de la toluquinone, voisine de la spinaclosine, la fumigatine, corps cristallisé brun, fusible à 116°, soluble dans l'eau, plus soluble dans les solvants organiques. La fumigatine présente une action antibactérienne sur le staphylocoque doré à une concentration de 1 pour 50.000 et sur les vibrions cholériques à une concentration de 1/100.000.

La fumigacine fut extraite du même Aspergillus et s'est révélée active surtout sur les bactéries à Gram positif.

De l'*Aspergillus flavus*, WHITE (5) extrait l'acide aspergillique, et BUSH et GOTH (6) isolent la flavicine. Ces corps présentent tous deux des propriétés bactériostatiques.

La clavacine et l'aspergilline sont extraites de l'*Aspergillus Clavatus*. Ce sont tous deux des bactériostatiques et le premier serait, de plus, un bactéricide agissant à la manière d'un antiseptique. L'aspergilline agirait aussi bien sur les germes Gram positif que négatif.

De l'*Aspergillus fumigatus,* variété Helvola, on a retiré l'acide helvolique qui agirait sur les bactéries gram positif; très stable, il permet de maintenir une concentration bactériostatique dans les tissus.

Dans leur récente communication, ASHESHOV et STRELITZ (7) confirment alors les résultats de VAUDREMER (1912-1913) et de SOLTYS (1944). L'*Aspergillus fumigatus* produit des substances actives contre les cocci gram positif, les bacilles gram — et quelques bacilles acido-résistants. La substance, active contre le staphylocoque, l'est aussi contre le *mycobacterium tuberculosis* B. C. G. Il y aurait une parenté chimique possible avec l'acide helvolique.

Puis, dans leur communication à la Société de Biologie, en janvier 1946, M. J. GUILHON et Mlle A. VAUDREMER (8) font connaître l'action de l'extrait d'*Aspergillus fumigatus* sur l'ultra-virus de la maladie de CARRÉ et sur un cas de staphylococcie humaine.

Enfin, dans leur communication à la Société Française de Dermatologie, A. BOCAGE et P. MERCIER (9) étudiant, depuis février 1944, l'action thérapeutique de l'extrait d'*Aspergillus fumigatus,* relatent l'effet remarquable de cette médication dans les staphylococcies et dans diverses maladies aiguës.

Signalons aussi l'article du *Bulletin de l'Académie Vétérinaire* d'octobre 1946, où F. MÉRY et M. MUTEL (10) font état des résultats très encourageants obtenus avec l'extrait d'*Aspergillus fumigatus* dans un cas d'ostéomyélite chez un chat et dans le traitement d'angines rouges infectieuses chez les jeunes chiens.

Pour toutes ces raisons, et ayant pu étudier longuement les propriétés thérapeutiques des extraits injectables d'*Aspergillus fumigatus* — très différents d'ailleurs du liquide employé par VAUDREMER, ainsi que des substances bactériostatiques découvertes par certains auteurs — il nous a semblé intéressant de consacrer

cette thèse à leur utilisation dans les affections à pyogènes, et en particulier dans les staphylococcies cutanées. Nous apportons les conclusions d'une utilisation datant de plus de deux ans, notre travail ayant surtout pour but de faire le point de cette question, de dresser le bilan actuel des résultats cliniques souvent remarquables obtenus par la médication aspergillaire. Notre étude sera donc incomplète; nous espérons cependant que dans les limites modestes que nous lui avons fixées, elle servira à ceux qui, avec d'autres moyens que les nôtres, seront appelés à éclaircir toutes les modalités d'action de ce nouveau venu en mycothérapie. Après quelques considérations sur le produit lui-même, sur sa tolérance et ses effets chez l'animal et l'homme, nous donnerons et commenterons une série d'observations concernant, d'une part, son utilisation dans les staphylococcies cutanées (furoncles, anthrax, hydro-adénites, etc...) et les abcès, d'autre part, son emploi dans diverses autres affections aiguës. Enfin, nous terminerons en soulevant quelques hypothèses sur le mécanisme d'action probable de la thérapeutique aspergillaire.

CHAPITRE II

ÉTUDE DU PRODUIT

On ne peut comparer les extraits d'*Aspergillus fumigatus* que nous avons utilisés, au produit employé par les Russes sous le nom d'Aspergilline. Celui-ci est, en effet, un bactériostatique dont les indications, le mode d'action et la préparation s'apparentent à la Pénicilline.

Le produit qui fait l'objet de notre étude est tout à fait différent. Il n'est ni bactériostatique, ni bactéricide, ni bactériolytique. Il est préparé à partir d'une culture d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu minéral. Les cultures sont arrêtées après sporulation du mycelium. Le liquide d'extraction du mycelium et le liquide de culture sont mélangés et concentrés. Plusieurs précipitation à des pH différents sont effectuées afin d'éliminer des substances inactives, et enfin, l'isotonie des ampoules est assurée par addition de la quantité nécessaire de chlorure de sodium.

Tolérance chez l'animal.

Un centimètre cube d'extrait aspergillaire injecté par voie péritonéale à une souris de 8 gr., trois centimètres cubes par voie veineuse ou sous-cutanée à un lapin de 2 kilos, et trois centimètres cubes à des cobayes de 250 à 300 gr., sont supportés sans provoquer chez les animaux aucun trouble.

Trois cc. injectés en voie sous-cutanée à des souris à la veille de mettre bas, celles-ci n'ont présenté aucun malaise apparent et les petits furent normaux.

Les doses supérieures (3 cc. d'un extrait dix fois plus concentré) essayées sur le chien, semblent un peu plus douloureuses en sous-cutanées. Sans être suivies de réaction immédiate en intra-veineuses ou intra-musculaires, elles paraissent avoir cependant une action congestive sur le rein et le foie. Trois essais ont montré une élévation de la toxémie de 0 gr. 55 à 0 gr. 90 et de 0 gr. 60 à 1 gr. Dans les dix jours suivants, le taux primitif a été atteint spontanément, ce qui semble bien marquer que l'influence des extraits aspergillaires est en cause.

Donc, du point de vue humain, aucun trouble n'est à redouter puisque les doses de 3 cc. chez le lapin ou le cobaye correspondent, si l'on compare les poids des sujets en expérience, à des doses de 60 à 600 cc. chez un homme de 60 kilos.

Tolérance chez l'homme.

Chez l'homme, la dose couramment employée est de 6 cc. par jour en intra-musculaire ou sous-cutanée. Cette dose peut être prolongée plusieurs jours sans inconvénient. Dans certains cas, on a même fait 12 cc. et même 18 cc. sans que le malade ait été incommodé.

Habituellement, l'injection sous-cutanée fessière est indolore, localement on observe constamment une légère rougeur; dans quelques cas, il y a parfois un placard congestif, modérément infiltré, qui se résorbe sans incident en vingt-quatre ou au plus en quarante-huit heures. Exceptionnellement dans un cas, chez un malade azotémique, le placard dura une dizaine de jours avec desquamation épidermique intense.

Normalement, aucune réaction générale malgré une médication prolongée; rarement un léger malaise qui

dure une demi-journée avec ou sans poussée thermique, mais ne dépassant pas 38°.

On peut donc conclure, en règle générale, à l'innocuité parfaite de la médication, dont on s'abstiendra cependant chez les sujets présentant des lésions rénales importantes.

CHAPITRE III

UTILISATION DES EXTRAITS ASPERGILLAIRES DANS LES STAPHYLOCOCCIES CUTANÉES

C'est en médecine vétérinaire que les extraits injectables d'*Aspergillus fumigatus* trouvèrent leurs premières applications. C'est ainsi que chez le chien, dans des mastites et des mammites, suppurées ou non, mais toujours accompagnées d'hyperthermie, deux ou trois injections de liquide aspergillaire ont amené une amélioration rapide : les mamelles se décongestionnent, sont moins chaudes et indolores, la température baisse et l'appétit revient dès la seconde injection. De même des eczémas impétigineux traités par cette thérapeutique sont aussi rapidement amendés qu'avec l'anatoxine staphylococcique ou les sulfamides qui sont les moyens classiquement utilisés.

Ces essais très encourageants, l'innocuité parfaite du produit, les résultats intéressants publiés par le Docteur BOCAGE, nous ont amené, avec d'autres médecins, à l'utilisation des extraits injectables d'*Aspergillus fumigatus* en clinique médicale. Là aussi, c'est tout d'abord dans les staphylococcies cutanées et les abcès que la médication fut instituée. Parmi plus de deux cents cas traités, pour la plupart avec succès, nous avons réuni un certain nombre d'observations qui nous sont personnelles. A côté de notre travail, figure celui de nombreux

médecins qui ont bien voulu nous autoriser à faire état dans cette thèse, de leur expérimentation. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère reconnaissance, car c'est en grande partie grâce à eux que cette étude fut possible et — nous l'espérons — assez complète.

Pour des raisons de clarté, nous avons cru utile de grouper, en mentionnant toujours leurs références, nos observations dans un certain nombre de paragraphes.

1) OBSERVATIONS CONCERNANT DES FURONCLES

— (Observation personnelle). — M. R..., vingt-six ans. Barman. Présente depuis trois jours un furoncle de la grosseur d'une petite noix, siégeant à la moitié droite de la branche horizontale du maxillaire inférieur. Ce furoncle est entouré d'une tuméfaction extensive de la largeur d'une pièce de deux francs. Température autour de 38°. Douleurs exacerbées par les mouvements de la mâchoire et rendant pénible l'absorption des aliments solides. Etat général très peu touché. Pas de sucre dans les urines.

On fait deux injections intra-musculaires fessières, une le matin, une le soir, d'extrait aspergillaire. Dès le lendemain matin, ouverture du furoncle, avec, dans les heures suivantes, élimination du bourbillon ; en même temps, disparition des douleurs et diminution de près de 1/2 de la tuméfaction.

Ce même jour, ainsi que le jour suivant, on pratique de la même façon deux injections quotidiennes d'extrait aspergillaire, qui amènent une amélioration considérable. Cinq jours après le début du traitement, le malade guéri ne présente plus qu'une cicatrice rougeâtre d'un centimètre de largeur.

A noter chez ce malade la coexistence avec le furoncle de fines folliculites du menton et des joues, qui ont régressé, puis disparu avec la thérapeutique.

En résumé : guérison totale en cinq jours. Traitement parfaitement supporté, si ce n'est un léger endolorissement fessier dans les heures qui ont suivi les deux premières injections.

— (Observation personnelle). — M. F..., vingt ans. Furoncle de la lèvre supérieure à son début avec œdème considérable s'étendant à la joue droite et effaçant le pli du nez. Température 38°5. Aucun signe de propagation au sinus caverneux.

Après deux injections intra-musculaires fessières (une le matin et une le soir) de 3 cc. d'extrait aspergillaire, disparition presque complète de l'œdème de la lèvre. Quatre nouvelles injections amènent la guérison complète sans la moindre réaction et sans suppuration.

En résumé : action décongestive remarquable de l'extrait aspergillaire en même temps qu'action abortive sur une localisation dangereuse d'un furoncle à son début.

— (Observation personnelle). — M. D..., quatrante-trois ans. Furoncle de l'oreille gauche. Quand le malade est vu, il présente depuis vingt-quatre heures un œdème rétro-auriculaire assez marqué avec des douleurs paroxystiques spontanées siégeant dans l'oreille gauche. Ces douleurs irradient dans la tête et s'exacerbent quand le malade parle ou quand il mastique. A l'examen, très douloureux, arrachant des cris au malade, on découvre dans le conduit auditif externe une minime tuméfaction rouge, acuminée, mais sans point blanc.

On fait le soir une injection intra-musculaire fessière de 3 cc. d'extrait aspergillaire. Le malade revu le lendemain matin signale que dans la nuit les douleurs ont nettement diminué d'intensité, lui permettant de prendre un peu de repos. On renouvelle l'injection ce jour, ainsi que le lendemain matin, et on pratique alors un nouvel examen, non douloureux cette fois, qui ne montre dans le conduit qu'un minuscule point rouge qui disparaîtra le jour suivant.

En résumé : action très nette de l'extrait aspergillaire sur l'élément douleur, puis sur les phénomènes congestifs d'un furoncle de l'oreille.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — Mme de F... Après quelques fines folliculites, apparition d'un gros furoncle de la pointe du nez datant de deux jours et atteignant la grosseur d'une demi-cerise au moins.

2 cc. en injection intra-musculaire fessière d'extrait aspergillaire et 5 cc. de la solution de sulfate de cuivre veineux le mettent à plat, ne laissant le deuxième jour qu'une minime érosion d'allure impétigineuse marquant le centre du furoncle. La malade, actrice, peut remonter sur la scène le surlendemain.

Une récidive, quelques mois plus tard, céda de même avec le liquide aspergillaire seul.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur D. S...). — M. L..., cinquante-six ans. Furoncle du nez avec gros œdème de la lèvre supérieure s'étendant à toute la joue gauche. Etat subfébrile.

Une injection intra-musculaire fessière d'extrait aspergillaire durant dix jours amène la guérison totale.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — M. R..., rhumatisant, porteur d'un gros furoncle. Voit celui-ci fondre après quelques injections d'extrait aspergillaire, et en même temps disparaître une hydarthrose ancienne de son genou.

2) OBSERVATIONS CONCERNANT DES ANTHRAX

— (Observation personnelle). — M. G..., dix-neuf ans. Garçon livreur. Porteur d'un anthrax du cou depuis quatre jours, grosseur d'une noix, très douloureux, entraînant de l'insomnie et une certaine atteinte de l'état général. Température 38°5. Après trois injections intra-musculaires fessières d'extrait aspergillaire, ouver-

ture par quatre cratères, avec élimination des bourbillons. Disparition totale des douleurs. Température descend à 37°5 et réduction du 1/3 de la tuméfaction.

Trois nouvelles injections amènent la mise à plat et la cicatrisation se fait dans les trois jours suivants.

En résumé : en six jours, guérison complète.

— (Observation personnelle). — M. P..., quarante ans. Porteur d'un anthrax de l'aisselle droite avec nombreuses folliculites staphylococciques disséminées dans toute la région. Douleurs lancinantes entraînant de l'insomnie. Température 39°.

On pratique deux injections intra-musculaires fessières d'extrait aspergillaire, une le matin et une le soir, qui amènent en vingt-quatre heures l'élimination de trois bourbillons et la disparition des douleurs.

Quatre nouvelles injections entraînent la cicatrisation et la guérison totale.

Quant aux folliculites, après vingt-quatre heures, elles avaient presque toutes disparu ; trois jours après le début du traitement, tout est rentré dans l'ordre.

— (Observation Docteur Br..., Ambroise Paré). — M. G..., trente-sept ans, entraîneur, est atteint d'un gros anthrax de la face interne de la cuisse gauche, du volume d'une orange, datant d'une semaine. Sa température atteint 40° matin et soir depuis trois jours ; il a des frissons et un mauvais état général.

Il reçoit pendant six jours, quatre injections intra-musculaires par jour d'extrait aspergillaire. Dès la fin des premières vingt-quatre heures du traitement, la tuméfaction inflammatoire a diminué de moitié, la température s'est abaissée à 38°, les frissons ne sont pas réapparus et l'état général s'est nettement amélioré.

Après quarante-huit heures, toute inflammation extensive a disparu, pour laisser place aux quelques cratères à plat originels. Le sixième jour, la plaie était presque en état de guérison et M. G... était capable de reprendre ses occupations.

— (Observation Docteur R..., Hôpital de Vaugirard). — M. L..., porteur d'un volumineux anthrax de la nuque. On fait huit injections d'extrait aspergillaire à raison de deux par jour. Aucun autre traitement. Le cinquième jour, élimination des bourbillons, la plaie est propre et se comble rapidement. Revu onze jours après son entrée dans le service, son anthrax guéri, le malade reprend son travail.

— (Observation Docteur R..., Hôpital de Vaugirard). — M. X... Malade de consultation externe, porteur d'un anthrax. Après huit injections d'extrait aspergillaire, guérison rapide sans adjonction d'autre traitement.

3) OBSERVATIONS CONCERNANT DES FURONCULOSES

— (Observation personnelle). — Mlle C..., dix-huit ans. Présente depuis plusieurs mois une furonculose ayant résisté successivement à un traitement par injections intraveineuses d'une solution de sulfate de cuivre et à un traitement par anatoxine staphylococcique de l'Institut Pasteur.

Furonculose se composant d'une dizaine d'éléments allant de la grosseur d'un pois à celle d'une balle et siégeant aux bras, aux jambes et dans la région fessière. Suppuration abondante de tous les éléments, pas de douleurs, ni de température, pas de sucre dans les urines.

Quatre injections intra-musculaires fessières d'extrait aspergillaire, à raison de deux par jour (une le matin et une le soir) entraînent l'arrêt de la suppuration.

Six autres injections pratiquées dans les mêmes conditions amènent la guérison complète. Un nouveau furoncle apparu dix jours après à la nuque a cédé rapidement après deux injections de liquide aspergillaire.

En résumé : résultat brillant. Le traitement n'a été accompagné ni suivi d'aucune réaction générale, ni locale.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — M. F..., a des furoncles et des abcès depuis 1914 (à l'âge de onze ans) sur toute la peau, avec même une localisation au larynx, une au périnée, une aux dents et aussi une sinusite ethmoïdo-fronto-maxillaire. Habituellement, chaque abcès dure de trois à cinq semaines.

Présente en novembre 1945 un début de folliculite profonde, de la taille d'une cerise ; celle-ci est traitée par une injection intra-musculaire de 2 cc. d'extrait aspergillaire et une injection endo-veineuse de solution de sulfate de cuivre. Le lendemain, le pus se forme déjà et l'abcès s'ouvre vingt-quatre heures plus tard.

Deux autres abcès, apparus dans les mêmes conditions en mars et avril suivants, se terminent de même en moins de trois jours, avec une ou deux injections de liquide aspergillaire seul.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — M. B... Furonculose de plusieurs mois. Il a six à huit abcès de la taille d'une demi-mandarine avec bourbillons peu volumineux, mais une suppuration très abondante.

Après une dizaine d'injections intra-musculaires fessières de 3 cc. d'extrait aspergillaire, tous les éléments en évolution se sont affaissés et sont à peu près cicatrisés. Désormais, le malade n'aura plus, dans les semaines suivantes, que des furoncles ne dépassant pas le volume d'une noisette.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — M. L... Furonculose ayant résisté à deux séries d'anatoxine staphylococcique de l'Institut Pasteur. Cinq injections d'extrait aspergillaire amènent la guérison définitive.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — M. L... Furonculose ancienne ; plusieurs éléments

volumineux. En quelques jours d'injections d'extrait aspergillaire, résultat excellent tel que le malade cesse le traitement « pour ne pas guérir trop vite », car il risque d'être envoyé pour le travail en Allemagne.

— (Observation du Docteur Br..., Ambroise Paré). — Mme A..., âgée de quarante ans, présente depuis des mois une infection torpide à hyper-folliculite et petits furoncles de la région fessière, sans fièvre.

Un traitement d'extrait injectable d'*Aspergillus fumigatus*, pendant six jours, à raison de deux injections par jour, fait disparaître ces incidents sans réaction, d'une manière prolongée.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur H...). — M. B..., trente-sept ans, présente une folliculite staphylococcique et une furonculose fessière récidivante, traitées antérieurement par l'anatoxine staphylococcique sans résultat appréciable.

Traitement par six ampoules d'extrait injectable d'*Aspergillus fumigatus* au début d'une poussée de folliculite. Arrêt de la folliculite. Pas de nouvelle poussée, ni de furoncles, depuis mars 1946.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur L...). — M. A..., présente une furonculose des bras avec une hydroadénite concomitante, traitée sans succès depuis deux mois.

On pratique six injections intra-musculaires fessières d'extrait aspergillaire à raison de une par jour, qui amènent la disparition en dix jours de tous les furoncles et de l'hydroadénite.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur S...). — M. X..., aviateur, a été brûlé à la nuque au cours d'un accident d'aviation en vol. Dans la suite, six mois après environ, sont apparus de petits furoncles et depuis un an, si l'on excepte quelques courtes périodes de rémission, le malade n'a cessé d'être traité pour cette affection.

Une série de douze injections quotidiennes d'extrait aspergillaire en intra-musculaires fessières est alors pratiquée. La furon-

culose a disparu complètement à la suite de ce traitement ; toutefois, il subsiste une certaine tuméfaction rougeâtre de la face.

Un mois après, apparition d'une pyodermite que l'on traite avec trois injections d'extrait aspergillaire et poudre de sulfamide localement. En six jours, tout rentre dans l'ordre. Depuis deux mois, le malade semble guéri ; il n'a pas présenté de nouvel accident cutané de la région, bien que l'on ne puisse parler de *restitutio ad integrum.*

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — M. R..., acné chéloïdienne de la nuque et folliculites suppurées assez volumineuses. Amélioration des trois-quarts après six injections d'une ampoule de 3 cc. d'extrait aspergillaire.

CHAPITRE IV

UTILISATION DES EXTRAITS ASPERGILLAIRES DANS DIFFERENTES AFFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES

1) OBSERVATIONS CONCERNANT DES HYDROADENITES

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — Mme L... Après une série de furoncles ayant duré dix-huit mois, présente des hydroadénites axillaires de plusieurs semaines, qui cèdent à l'anatoxine staphylococcique, mais récidivent quelques semaines plus tard.

En attendant la préparation d'un auto-vaccin, deux injections d'*Aspergillus fumigatus* amènent l'arrêt total de l'évolution, avec résorption sans suppuration du dernier élément. Aucune rechute n'est observée dans les semaines suivantes.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur F...). — Mme L..., âgée de vingt-huit ans, présente depuis deux mois une série d'abcès tubéreux de l'aisselle, récidivants et interminables comme le sont généralement ces sortes d'abcès. Malgré l'injection d'une série d'anatoxine staphylococcique de l'Institut Pasteur et des soins locaux (alcool iodé, poudre de sulfamide, mercure, chrome alcoolisé) les abcès continuent à se multiplier. — On institue alors un

traitement d'extrait injectable d'*Aspergillus fumigatus* : six ampoules de 3 cc. à raison de deux injections intra-musculaires fessières par jour.

En trois jours, guérison excellente et durable ; la malade revue récemment, six mois après le traitement, n'a jamais présenté de récidive.

A noter le deuxième jour une petite réaction avec tremblement et poussée thermique, qui n'a pas dépassé six heures.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — M. P... Hydroadénites importantes qui cèdent à trois injections d'extrait aspergillaire, sans rechute.

2) OBSERVATIONS CONCERNANT DES ABCES

— (Observation personnelle). — M. N..., trente-quatre ans. Avait présenté il y a trois mois un petit abcès de la région para-ombilicale droite. En l'absence de tout traitement et par suite du frottement de la ceinture, ouverture et surinfection entraînant la formation d'un abcès de la grandeur d'un œuf de pigeon. Traité par compresses humides, sulfamides per os et finalement ouverture au bistouri. Régression de tous les signes et guérison apparente malgré la persistance d'une petite masse inflammatoire rougeâtre, non douloureuse.

Mais une dizaine de jours après, ouverture de cette masse par une petite fistule laissant s'échapper un pus dense, crémeux.

Malgré divers traitements (vaccins, sulfamides localement) sans aucun signe d'extension, persistance du placard inflammatoire de la largeur d'une pièce de deux francs, avec en son centre une petite fistule donnant issue par intermittence à une suppuration jaunâtre.

On entreprend un traitement par l'extrait aspergillaire sous forme d'injections intra-musculaires fessières à raison d'une ampoule de 3 cc. matin et soir, associées à des lavages locaux du trajet avec seringue montée d'une aiguille mousse.

Dès le troisième jour du traitement, la suppuration a nettement diminué, ainsi que l'inflammation périphérique, qui s'est réduite de moitié. On interrompt alors les lavages locaux rendus difficiles par le rétrécissement du trajet fistuleux.

Après le sixième jour, la suppuration s'est complètement tarie et l'inflammation locale a presque totalement disparu ; la cicatrisation étant en bonne voie, on abandonne tout traitement. Dans les jours suivants, la guérison est obtenue.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur S...). — Mme M..., consulte pour une lymphangite du sein, qui est suivie d'une tuméfaction importante du sein droit avec douleur, chaleur, température à 39°.

Le troisième jour, après que l'apparition d'un abcès ait été jugée comme inévitable, on entreprend un traitement d'extrait injectable d'*Aspergillus fumigatus* : 1 ampoule de 3 cc. en intramusculaire fessière chaque jour, sans traitement local. Le sixième jour, le sein a notablement diminué de volume, la rougeur a disparu ; il persiste cependant dans le quadrant tubéro-externe, un noyau du volume d'un œuf, légèrement douloureux à la palpation. Ce noyau ne disparaîtra que quatre semaines après, mais sans suppuration et sans occasionner de gêne à la malade.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur Br..., Service Médical du Métro). — M. S..., âgé de trente-cinq ans, présente une grosse tuméfaction para-anale gauche symptomatique d'un futur abcès de la marge de l'anus, avec état subfébrile.

Traité par l'extrait aspergillaire, deux injections intra-musculaires fessières par jour durant six jours. A la fin du traitement, toute tuméfaction a disparu et le malade peut être considéré comme guéri.

3) EMPLOI DES EXTRAITS ASPERGILLAIRES DANS LES OSTEOMYELITES

Dans l'ostéomyélite, les extraits aspergillaires nous ont paru avoir une action très nette sur les séquelles, et en particulier sur la suppuration. Il semble que pour obtenir un résultat, il faille utiliser des doses plus importantes et plus prolongées que dans les autres affections. Si la médication ne guérit pas l'ostéomyélite, elle permet de préparer cette guérison en réduisant très notablement la surface des plaies, en entraînant la disparition de la suppuration, rendant ainsi possible, avec les plus grandes chances de succès, la greffe osseuse.

De plus, nous insisterons aussi sur la cessation des douleurs, en remarquant que quelle que soit l'affection en cause, l'aspergillinothérapie exerce une action constante sur cet élément. C'est là un avantage considérable dans l'ostéomyélite, affection traînante et douloureuse qui rend souvent très pénible la vie du malade.

C'est pourquoi nous pensons que les séquelles d'ostéomyélite, qui ne sont pas justiciables de la Pénicilline, sont favorablement influencées par la médication aspergillaire.

OBSERVATIONS

— (Observation due à l'obligeance du Docteur R..., Hôpital de Vaugirard). — M. L..., séquelle d'ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du tibia droit. Vu six mois après le début de la maladie : tableau classique d'ostéomyélite chronique avec trois fistules à la face interne du tibia.

On pratique trois séries d'injections d'extrait aspergillaire, la première de cinq piqûres, la seconde de huit, et la troisième de

huit, jointes au repos total. L'amélioration est partielle, quelques fistules paraissent s'être asséchées, mais toutes persistent.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur Br...). — M. Louis Fe..., quarante-sept ans. Ostéomyélite à la suite de fracture de jambe ouverte en 1931, traitée par ostéosynthèse.

Va bien jusqu'en septembre 1939, mais à cette époque se produit un abcès nécessitant l'ablation des plaques de synthèse. La guérison s'effectue lentement en quelques mois, avec plaie longtemps atone.

Depuis novembre 1943, réouverture de la plaie, avec aspect ulcéreux nécessitant un grattage osseux. Suppuration qui dure de nouveau plusieurs mois et, finalement, nouvelle guérison en mars 1944.

En septembre 1945, réouverture de la plaie qui s'agrandit progressivement jusqu'à atteindre 12 cm. de haut sur 5 cm. de large et suppure abondamment avec un aspect atone et ulcéreux.

Il n'y a aucune tendance à l'amélioration, malgré les traitements ordinaires, lorsqu'un traitement par extraits aspergillaires est institué au début de janvier 1946, à la dose de quatre injections intra-musculaires par jour. Une première série de vingt-quatre injections est faite, qui amène rapidement (en six jours) la disparition de la suppuration, avec diminution très importante de la surface de la plaie, disparition des douleurs ressenties.

Les injections d'extrait aspergillaire arrêtées, l'état reste stationnaire et une nouvelle série est faite à la même cadence pendant quinze jours, soit soixante injections. De nouveau la plaie se rétrécit, continue à ne plus suppurer et la surface se trouve, vis-à-vis du début du traitement, réduite des deux tiers.

Aucun progrès nouveau n'est enregistré depuis, mais s'explique facilement par l'atonie des tissus les plus proches du foyer.

Très prochainement, la guérison de ce malade sera tentée par une greffe cutanée que l'aspergillinothérapie a permis d'envisager.

4) OBSERVATIONS DIVERSES

— (Observation personnelle). — A. P..., dix ans. Perlèche bilatérale durant depuis plus de trois semaines. Les divers traitements pratiqués (pommade à l'oxyde jaune de mercure, solution de Miliau, crème d'Alibour), n'ont amené qu'une amélioration temporaire toujours suivie, après quatre ou cinq jours, d'une récidive.

On pratique, à raison de une par jour, quatre injections intra-musculaires fessières de liquide aspergillaire, associées à un simple nettoyage avec eau d'Alibour.

Après vingt-quatre heures, amélioration de moitié. Les sécrétions se dessèchent, les plaies se nettoient, à la fin de la série, la guérison est complète, toutes les croûtes sont tombées, laissant une peau intacte. Revu quinze jours après, la guérison s'est maintenue sans récidive.

— (Observation personnelle). — M. M..., trente-trois ans. Impétigo à la barbe siégeant sur la moitié gauche de la pointe du menton; placard induré et suintant de la largeur d'une pièce de cinq francs; traité sans succès par les colorants et la poudre de sulfamide.

On fait durant six jours une injection quotidienne intra-musculaire fessière de 3 cc. d'extrait aspergillaire. Après quarante-huit heures du traitement, diminution du tiers du placard d'impétigo avec assèchement presque total de la suppuration.

A la fin du traitement, toutes les croûtes sont tombées, laissant apparaître une peau saine. Il n'y a pas eu de chute des poils.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur B..., Hôpital Saint-Louis). — Mme P..., lupus érythémateux ancien et psoriasis récent très prurigineux. Après seize injections quotidiennes de 3 cc. d'extrait aspergillaire, guérison du psoriasis et du prurit.

CHAPITRE V

DISCUSSION DES RESULTATS RELATIFS AUX TRAITEMENTS DES STAPHYLOCOCCIES

Comparaison avec d'autres médications

En passant en revue la totalité des cas traités, dont les observations ci-dessus ne constituent qu'une partie, nous avons pu tirer certaines déductions sur l'efficacité de la médication aspergillaire dans le traitement des staphylococcies cutanées et des abcès. Ces conclusions ne font d'ailleurs que confirmer celles des Docteurs BOCAGE et MERCIER, telles qu'ils les ont fait connaître dans leur communication du 13 juin 1946, à la Société de Dermatosyphiligraphie.

C'est une notion courante et admise que le traitement abortif du furoncle est exceptionnellement suivi de succès. Ni les attouchements à la teinture d'iode du poil atteint, ou les injections d'iode dans le système pileux, ni la cautérisation profonde au thermocautère ou au galvanocautère, ne peuvent s'opposer à l'évolution d'un furoncle. Quant à la méthode d'hyperhémie veineuse de BIER, si elle a donné quelques rares succès pour les furoncles des doigts et de la main, elle compte beaucoup plus d'échecs. Seule la roentgenthérapie à petites doses et précocement instituée permet d'obtenir parfois l'avortement du furoncle par dessiccation, mais c'est là un procédé qui demande une expérience et un

appareillage que ne possède pas en général le médecin praticien. C'est pourquoi il nous semble particulièrement intéressant d'avoir pu observer que certains furoncles traités par les extraits injectables d'*Aspergillus fumigatus*, à leur stade de début, quand ils n'étaient encore qu'une petite folliculite acuminée entourée d'œdème, se soient affaissés rapidement, permettant la cicatrisation d'emblée. Cette guérison par résorption, sans élimination du bourbillon, est à notre avis un fait d'un grand intérêt physio-pathologique, car il va à l'encontre de toutes les notions jusqu'ici admises en matière de furoncle et semble rejoindre un peu par son action, la radiothérapie anti-inflammatoire précoce. Il faut certes que la médication intervienne dès les toutes premières manifestations — et à vrai dire le médecin ne voit presque jamais de furoncle à ce stade — mais ayant eu la bonne fortune d'avoir un cas de ce genre, datant de vingt-quatre heures environ, nous avons pu obtenir cette action abortive.

Par contre, quand le furoncle ou l'anthrax sont plus anciens et que déjà le bourbillon a commencé à se former, l'extrait aspergillaire ne peut arrêter le processus de suppuration. Est-ce à dire qu'en dehors d'un emploi précoce rare, la médication aspergillaire ne soit pas efficace ? Non, car quel que soit le stade d'évolution, l'extrait d'*Aspergillus fumigatus* a constamment, dans les cas que nous avons traités, exercé une triple action sur l'extension du furoncle ou de l'anthrax. Tout d'abord une action décongestive sur l'œdème périphérique entourant les lésions, et chez un de nos malades porteur d'un furoncle de la lèvre supérieure avec œdème considérable, cette action fut particulièrement « spectaculaire ».

Ensuite, seconde action, une accélération de la suppuration franche et de son évacuation. C'est ainsi que chez certains de nos malades, nous avons pu raccourcir d'une façon très nette la durée d'évolution de certains

furoncles, anthrax ou abcès, qui habituellement évoluaient très lentement.

Enfin, troisième action liée aux précédentes — et c'est celle qui sans aucun doute impressionne le plus le malade et à laquelle comme médecin nous ne pouvons rester insensible — c'est la disparition ou l'atténuation des douleurs; dans un furoncle de l'oreille très douloureux, ceci fut particulièrement remarquable et remarqué.

Cette triple action, qui ne fit jamais défaut dans les cas traités, fut toujours rapide, intervenant le plus souvent dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures qui ont suivi la mise en œuvre du traitement.

Dans nombre de staphylococcies traînantes et récidivantes, il nous a été possible d'obtenir une guérison stable de l'affection par l'emploi des extraits injectables d'*Aspergillus fumigatus*, qui ont entraîné un blocage durable de l'infection, et ce fut tout particulièrement le cas de certaines hydroadénites. Par contre, chez d'autres malades — qui constituent d'ailleurs une minorité — la guérison complète ne put être obtenue, la thérapeutique n'amenant qu'une diminution du nombre et de l'importance des éléments. Néanmoins, même dans ces cas où seule une amélioration put être constatée malgré la prolongation du traitement, il est honnête de noter que d'autres médications s'étaient également montrées inefficaces.

Nous ferons enfin une dernière et importante remarque. Si la médication aspergillaire ne met pas un malade à l'abri de l'apparition de nouvelles manifestations staphylococciques, un fait nous semble particulièrement intéressant, à savoir la conservation totale de son efficacité contre les récidives.

Prenant pour test l'action sur l'extension d'un furoncle ou d'un anthrax, nous avons été amené à juger l'efficacité de la médication aspergillaire par rapport aux

autres médications les plus habituellement employées. Si le sulfate de cuivre par voie endoveineuse réussit parfois à bloquer l'évolution des staphylococcies, son action n'est pas constante, et s'exerce beaucoup plus lentement que celle de l'*Aspergillus fumigatus*. Quant au bactériophage utilisé sous forme d'injections intra-focales ou périfocales, ses résultats sont inconstants et l'injection, toujours douloureuse en raison de la distension qu'elle exerce sur des tissus enflammés, peut avoir une action traumatisante néfaste. Parmi les vaccins, seul le propidon à hautes doses, par la métastase du processus inflammatoire, à distance du foyer initial, amène parfois la décongestion; mais outre que son action a semblé moins rapide que celle des extraits aspergillaires, ce n'est pas une médication sans danger; outre ses contre-indications classiques, elle ne peut être utilisée chez les malades dont les défenses sont épuisées, ou chez les diabétiques, ce qui restreint notablement ses indications dans la furonculose et les anthrax. Enfin, l'anatoxine staphylococcique de l'Institut Pasteur, employée au début d'un furoncle, amène une poussée congestive focale qu'il est indispensable d'éviter dans certaines localisations, tout particulièrement dans les furoncles de l'oreille, du nez et de la lèvre supérieure.

Pour toutes ces raisons, et surtout par leur action presque constante de blocage sur l'extension des foyers staphylococciques, les extraits injectables d'*Aspergillus fumigatus* nous semblent être un nouvel élément important dans l'arsenal thérapeutique du médecin praticien.

CHAPITRE VI

UTILISATION DES EXTRAITS ASPERGILLAIRES DANS DIVERSES AFFECTIONS

Les résultats très encourageants, souvent même extrêmement brillants, obtenus par la médication aspergillaire dans le domaine des infections aiguës dues aux staphylocoques, devaient, en raison de l'innocuité de la méthode et par un réflexe quasi inévitable en thérapeutique, entraîner son utilisation dans d'autres affections à pyogènes.

Ce sont les premiers résultats que nous donnons dans une suite d'observations; ils sont très inégaux, allant du succès à l'échec complet; dans d'autres cas, il est parfois difficile de faire la part exacte de l'effet thérapeutique des extraits aspergillaires. De plus, à l'inverse des staphylococcies cutanées, le nombre de cas traités nous semble insuffisant pour porter un jugement définitif, et nous nous bornerons à donner ces observations en attendant qu'une plus large expérimentation ait été pratiquée. Quoi qu'il en soit, dès à présent, dans le traitement des plaies, angines et phlegmons amygdaliens, l'aspergillinothérapie mérite une place à côté des médications classiques, qu'elle n'élimine pas, mais qu'elle semble appelée à renforcer ou à suppléer en cas d'inefficacité. Nous avons pu noter que pour ces affections,

l'action des extraits aspergillaires est particulièrement remarquable et précoce sur l'œdème, les phénomènes congestifs, la douleur et la température.

1) OBSERVATIONS GYNECOLOGIQUES

— (Observation due à l'obligeance du Docteur R..., Hôpital de Vaugirard). — Mlle V..., opérée d'urgence pour une pelvi-péritonite d'origine génitale. Quinze jours après l'intervention, la cicatrice de la laparotomie a bon aspect, mais la malade présente toujours une température autour de 38°. Au toucher, empâtement du petit bassin, sans collection.

On pratique douze injections d'extrait aspergillaire, qui suivent un traitement sulfamidé. La température descend lentement et la malade sort guérie au bout d'un mois, sans qu'on puisse affirmer de façon certaine l'action favorisante des extraits aspergillaires.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur R..., Hôpital de Vaugirard). — Mlle G..., dix-neuf ans. Pyosalpinx gauche volumineux, gonococcique. Etat grave, température oscillante. Echec de deux traitements sulfamidés et d'un traitement par le propidon.

On fait vingt injections d'extrait aspergillaire, qui ne modifient pas le tableau clinique, ni ne stérilisent pas les pertes qui contenaient du gonocoque. Quant au pyosalpinx, il reste inchangé.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur H...). — Mme C..., trente-cinq ans. Cinq gestations. Dernier accouchement en novembre 1945. En janvier 1946, hydrosalpinx bilatéral avec douleurs et poussées thermiques, en particulier à chaque tentative de lever. Un chirurgien pose l'indication d'hystérectomie avec ablation des annexes. Traitement en février par six injections d'extrait aspergillaire, en deux semaines. Amélioration rapide. Disparition de l'hydrosalpinx et des poussées thermiques et douloureuses. Malade revue trois mois plus tard; état gynécologique normal, a repris ses occupations sans inconvénients.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur H...). — Mme G..., vingt-quatre ans. Deux gestations. Antécédents de pleurésie. Quelques mois après son deuxième accouchement, présente une salpingite bilatérale avec périsalpingite noyant en un bloc pelvien utérus et annexes. Vue dans cet état après un mois de lit sans amélioration.

On fait six injections d'extrait aspergillaire en deux semaines. Nouvel examen après un mois, montre : amélioration très nette, diminution très marquée de la périsalpingite ; on peut maintenant bien identifier séparément utérus et annexes qui restent cependant augmentés de volume. Malade encore alitée. Traitement à compléter.

2) OBSERVATIONS RELATIVES À DES PLAIES

— (Observation due à l'obligeance du Docteur R..., Hôpital de Vaugirard). — M. L..., ulcère de jambe avec lymphangite périphérique qui prend toute la jambe. Douleurs et température à 38°5. Pas de sucre dans les urines, ni d'albumine. Réaction humorale négative.

Quatre injections sous-cutanées d'extrait aspergillaire (deux par jour) amènent une rétrocession rapide de la lymphangite. Après deux nouvelles injections, il n'y a plus de lymphangite et au bout d'une semaine, la plaie, jusque-là atone, est propre, bourgeonnante et en voie de cicatrisation.

— (Observation personnelle). — M. S..., vingt-deux ans. Ouvrier ébéniste. Ancien déporté. A fait durant sa déportation de nombreux furoncles. Il y a trois mois, à la suite d'un traumatisme, plaie à deux travers de doigt au-dessus de la malléole externe de la jambe droite. Traité durant huit jours par pansements humides au Dakin, qui n'arrêtent pas l'extension de la plaie, laquelle prend les dimensions d'une pièce de deux francs. On remplace alors la médication par des sulfamides localement ; l'extension est arrêtée et quel-

ques jours après, la cicatrisation commence. Mais elle se fera lentement et c'est seulement trois semaines après que le malade pourra reprendre son travail.

Vers le milieu de décembre 1946, à la suite d'un choc sur cette cicatrice, nouvelle plaie présentant les mêmes caractères extensifs que la précédente. La médication sulfamidée locale poursuivie durant une semaine, n'apporte aucune amélioration.

A ce moment, outre un œdème très marqué de la cheville, avec traînée de lymphangite remontant à mi-cuisse, le malade se plaint de douleurs lancinantes rendant toute marche impossible.

On entreprend un traitement par les extraits injectables aspergillaires, à la dose de une ampoule de 3 cc. par jour, le malade restant couché la jambe légèrement surélevée.

Après vingt-quatre heures, disparition de la lymphangite, de l'œdème et diminution considérable des douleurs.

Les jours suivants, les douleurs ont totalement disparu, la plaie devient nette et se cicatrise ; la cicatrisation complète est obtenue après la sixième injection. Le malade reprend son travail dès le lendemain. Revu huit jours après, guérison stable.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur R..., Hôpital de Vaugirard). — Mme T..., plaies multiples et infectées des deux membres inférieurs, avec douleur, difficulté à la marche, œdème et lymphangite.

Après un essai de traitement aux pansements alcoolisés, on institue un traitement aspergillaire ; on fait six injections en quatre jours. A la suite du traitement, on constate la disparition de l'œdème, de la douleur et de la lymphangite (il est à remarquer d'ailleurs que la sédation de la douleur a suivi la première piqûre). Quelques jours après, les plaies sont nettes et tendent à la cicatrisation.

A signaler : un mois après, reprise des plaies, qui cèdent à nouveau à quelques injections d'extrait aspergillaire.

3) OBSERVATIONS CONCERNANT DES ANGINES ET DES PHLEGMONS

— Mme G..., soixante-douze ans. Présente depuis vingt-quatre heures une violente douleur dans la région angulo-maxillaire droite avec température à 40° et courbature. L'examen de la gorge montre une énorme voussure latérale du voile du palais avec œdème et infiltration du pilier antérieur qui est rouge et bombé en avant. La malade ne présente pas encore de trismus, mais se plaint de ne pouvoir absorber que des aliments liquides avec beaucoup de peine.

On porte le diagnostic d'abcès pré-amygdalien à son début. L'âge de la malade et la pusillanimité contre-indiquent l'emploi du propidon. On fait alors des extraits aspergillaires à la dose de six ampoules par vingt-quatre heures, par voie intra-musculaire, en y associant le traitement local classique.

Quarante-huit heures après le début du traitement, la défervescence est totale, l'œdème et la voussure pré-amygdalienne ont presque disparu et l'alimentation redevient possible. Le troisième jour, arrêt de la médication ; le lendemain, la malade se lève, guérie.

A signaler, malgré l'âge de la malade et les fortes doses employées, une tolérance parfaite sans la moindre réaction générale, ni locale.

— M. A..., âgé de trente-six ans. Est atteint d'une angine pultacée aiguë avec fièvre à 40°. Dans ses antécédents, on relève de nombreux accidents analogues qui, tous, l'ont immobilisé plusieurs semaines.

Le jour même du début de cette angine, il est traité par les extraits aspergillaires, deux injections de 3 cc. par jour, qui sont accompagnées de shock avec frissons, mais dès le lendemain, la température tombe à 37° et l'état local s'est amendé : l'enduit pultacé disparaît et l'état congestif s'est notablement amélioré. Le troisième jour, arrêt de la médication aspergillaire devant la guérison totale observée et la reprise rapide de l'état général.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur Br..., Hôpital Ambroise-Paré). — Mlle L..., vingt-huit ans, infirmière dans un service de médecine enfants, est atteinte d'une angine phlegmoneuse.

Le cinquième jour de son affection, qui tend à se collecter du côté gauche, avec une température à 40°, le phlegmon de l'amygdale en collection est incisé. L'intervention ne donne issue qu'à très peu de sérosité purulente et le lendemain la température est encore à 40°, avec un état local à peu près inchangé et une grosse tuméfaction rendant la déglutition des liquides presque impossible. L'état général est fatigué.

On pratique deux injections de 3 cc. d'extrait aspergillaire par vingt-quatre heures. Dès le lendemain, la température s'est abaissée à 37°8, la tuméfaction œdémateuse a diminué d'une façon considérable au point de permettre une alimentation par potages et bouillies. Le surlendemain, la température est à 37°, la déglutition est normale.

4) AUTRES OBSERVATIONS

— (Observation due à l'obligeance du Docteur Br...). — Mme E..., âgée de soixante-huit ans, a subi il y a un an une énucléation de l'œil droit pour infection consécutive à une intervention de cataracte. L'œil gauche, qui est atteint aussi de cataracte, est l'objet assez rapidement de phénomènes sympathiques. La vue disparaît complètement, l'œil est rouge, tuméfié. Température 38°5. Le pronostic est très mauvais pour l'avenir de cet œil.

Un traitement par extrait aspergillaire est institué, à la dose d'une injection de 3 cc. matin et soir pendant six jours. Dès le lendemain, la température a disparu, l'œil est encore tuméfié, et dans les jours suivants, il reprend un aspect normal. Dans les semaines qui suivent, l'état local excellent persiste et ultérieurement l'intervention sur la cataracte gauche pourra être favorablement envisagée.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur Br..., Hôpital Saint-Louis). — Mme G..., atteinte de rhumatisme infectieux après deux angines cryptiques successives, a en plus un petit foyer congestif à la base. Température à 39°5. Les sulfamides s'étant montrés peu actifs, on fait une ampoule de 3 cc. d'extrait aspergillaire en injection sous-cutanée. Dès le lendemain, la température est revenue à la normale et toute manifestation clinique pulmonaire ou articulaire a disparu définitivement.

— (Observation due à l'obligeance du Docteur Br...). — Mme C..., âgée de cinquante-cinq ans, souffre depuis de longues années de crises d'asthme avec emphysème liées à des troubles hépatiques et à une infection chronique rhino-pharyngée.

Dans l'espoir de réduire l'épine irritative respiratoire, on lui conseille de faire plusieurs fois par jour une pulvérisation rhino-pharyngée d'extrait aspergillaire dilué au 1/3 dans du sérum physiologique. Ce traitement poursuivi pendant plusieurs semaines, une amélioration nette de l'état congestif et infectieux de l'appareil respiratoire supérieur est enregistrée, avec, parallèlement, une grosse diminution de la fréquence des crises d'asthme.

CHAPITRE VII

CONSIDERATIONS SUR LE MECANISME D'ACTION DES EXTRAITS D'ASPERGILLUS FUMIGATUS

En ce qui concerne l'explication physio-pathologique de cette thérapeutique, il nous est très difficile d'apporter pour l'instant des faits précis. Nous sommes en effet déconcertés par la discordance des succès thérapeutiques indiscutables et les essais de laboratoire qui ne donnent que des résultats partiels.

Nous avons procédé à des essais pour mettre en évidence l'activité des extraits, soit sur les germes in vitro, soit sur des animaux inoculés.

In vitro.

Les propriétés antibiotiques de l'extrait aspergillaire ont été recherchées vis-à-vis de plusieurs germes gram positif et gram négatif : staphylocoque doré et blanc, streptocoque, pneumocoque type 1, colibacille, diverses salmonella : typhique et paratyphique A et B, Aertrycke et Gartner. Malgré les concentrations élevées du produit, nous n'avons constaté aucune action empêchante, sauf vis-à-vis du pneumocoque, et à condition de faire agir une quantité importante de produit (1/5 à 1/4 du volume de bouillon ensemencé). Il n'y a pas d'arrêt total de la culture et microscopiquement on ne note aucune altération morphologique du germe.

In vivo.

Sur le lapin, des expériences ont été faites avec la toxine staphylococcique et sur des abcès provoqués par injection d'une souche virulente de staphylocoque doré.

1°) Essais sur la toxine : quatre lapins sont inoculés par voie intradermique avec la même dose de toxine staphylococcique; deux de ceux-ci sont gardés comme témoins, les deux autres injectés avec 3 cc. d'extrait aspergillaire. L'évolution des lésions provoquées par la toxine est la même chez les témoins que chez les lapins inoculés.

2°) Essais sur des abcès provoqués : six lapins sont inoculés sous la peau avec 0,2 cc. d'une culture du bouillon d'un staphylocoque virulent. A trois de ceux-ci on injecte en même temps par voie sous-cutanée 6 cc. d'extrait aspergillaire, puis de nouveau 6 cc. le lendemain; on constate au bout de quatre jours, chez les lapins témoins n'ayant pas reçu d'extrait aspergillaire, un abcès franc avec pus, et chez les autres un petit abcès.

De plus, au bout de dix jours, l'induration cutanée au niveau de l'abcès, qui est encore très nette chez les lapins témoins, a disparu chez les lapins traités par l'extrait d'*Aspergillus fumigatus*.

Devant ces résultats déconcertants, comment expliquer cette action curative si nette des extraits aspergillaires ?

On peut supposer que l'extrait aspergillaire contient une substance bactériostatique combinée à une molécule la neutralisant et que sous l'influence, soit des ferments naturels du sang, soit des ferments des leucocytes, cette substance bactériostatique libérée, retrouve son activité. tre qu'il existe dans l'extrait aspergillaire, une subs-

Dans le même ordre d'idées, on peut encore admettance qui, combinée à une molécule qui lui manque,

devienne bactériolytique après avoir trouvé dans le sang ou dans les tissus cette substance fonctionnant comme un co-ferment.

Il est à craindre que dans ces hypothèses, nous ayons été influencé par les travaux actuels si nombreux sur l'action de la Pénicilline, et peut-être devons-nous chercher l'explication du mécanisme dans une voie tout à fait différente. Aussi, pensons-nous plus simplement que l'action curative du produit est due à un mécanisme complexe comportant, d'une part, une stimulation des réactions d'immunisation et une action vasomotrice particulière, et enfin, peut-être, une modification leucocytaire.

C'est là nous semble-t-il le premier point à élucider par l'étude en série de la formule leucocytaire avant, pendant et après le traitement des malades atteints d'affections staphylococciques. La résolution de ce problème dépasse alors le cadre modeste que nous nous étions fixé pour ce travail et les moyens dont nous disposions.

CONCLUSIONS

A la suite des brillants résultats obtenus par la mycothérapie en général et la Pénicilline en particulier, il nous a paru intéressant, après une expérimentation très poussée en médecine vétérinaire, d'utiliser en clinique médicale les extraits injectables d'*Aspergillus fumigatus* pour le traitement des affections à pyogènes, et particulièrement des staphylococcies cutanées.

Nous nous sommes servis des extraits de cultures d'*Aspergillus fumigatus* à maturité, préparés, puis concentrés sous vide à basse température. Ces extraits aspergillaires s'emploient en clinique en injections intramusculaires fessières, et quelquefois in situ, aux doses habituelles de deux ampoules quotidiennes de 3 cc. pendant plusieurs jours. Toutefois, il n'y a aucun inconvénient à employer, si on le juge utile, des doses plus fortes, et chez des sujets résistants on a pu faire quatre et même six ampoules par jour. La thérapeutique par injection s'est révélée très maniable et très bien tolérée, le produit n'exigeant aucune condition spéciale de conservation, et n'entraînant, pratiquement, aucune réaction générale, ni locale. C'est donc semble-t-il une médication d'une innocuité parfaite, si l'on en excepte de très rares cas imprévisibles de sensibilisation ou d'intolérance dont nulle thérapeutique n'est exempte.

Nous avons observé en clinique médicale une action constante et rapide sur les staphylococcies cutanées, et en particulier sur les furoncles, anthrax et hydroadé-

nites. L'accident aigu a toujours régressé dans un délai de deux ou trois jours.

Cette action des extraits aspergillaires se manifeste: par une décongestion des lésions purement œdémateuses, une accélération de la formation et de l'élimination du bourbillon, d'où une durée nettement écourtée de l'affection, et de plus, d'action remarquable et précoce sur la température et les douleurs; enfin, d'une conservation de l'efficacité thérapeutique contre les récidives.

Si le traitement est institué très précocement, on peut obtenir en outre la guérison par résorption ou dessiccation sans élimination du bourbillon; fait qui nous semble avoir un gros intérêt physio-pathologique, car il va à l'encontre de certaines notions admises concernant l'évolution de ces affections. Ce fait pouvant être rapproché de l'action de la radiothérapie anti-inflammatoire précoce.

L'emploi des extraits aspergillaires dans les affections autres que les abcès ou les staphylococcies, à côté de succès très brillants (angines, phlegmons amygdaliens, certaines plaies), ne donne parfois que des résultats insuffisants ou même des échecs dans certaines affections gynécologiques, échecs qui d'ailleurs pouvaient être prévus. Néanmoins, il nous paraît prématuré de conclure de façon définitive sur un aussi petit nombre de cas traités. Il serait donc nécessaire de procéder à une plus large expérimentation, et surtout en oto-rhino-laryngologie, où dans des sinusites, les plus grands espoirs semblent permis.

Loin de voir une infériorité dans cette action presque spécifique de l'aspergillinothérapie sur le staphylocoque, nous pensons que c'est là une raison de bien limiter ses indications pour généraliser son emploi dans les staphylococcies cutanées qui lui cèdent parfaitement et ne sont pas justiciables de la pénicillinothérapie. Ainsi

pourra-t-on éviter la diminution progressive de son activité, comme cela s'est malheureusement produit pour les sulfamides et comme cela pourrait peut-être se produire pour la Pénicilline.

Il ne nous a pas été possible d'apporter des faits précis pour expliquer le mode d'action de ce produit qui nous donne d'indéniables résultats cliniques.

Les expériences faites au laboratoire ne nous ont pas permis de déceler une action bactériostatique sur les cultures bactériennes in vitro. Cependant, des résultats ont été obtenus sur des abcès provoqués, et bien que moins nets que les résultats cliniques, nous ont confirmé ces derniers.

Ce pouvoir curatif si curieux relève très vraisemblablement d'un mécanisme complexe comportant probablement, outre une stimulation des réactions d'immunisation, une action vasomotrice particulière et peut-être une modification de la formule leucocytaire... C'est dans ce sens que des recherches ultérieures doivent être orientées.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BINET

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1 — Vaudremer. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, *73*, 504.

2 — Vaudremer. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, *74*, 278.

3 — Vaudremer. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, *74*, 752.

4 — Anslow et Raistrick (H.). — *Bio. Chem. J.*, 1938, *32*, 687, 696.

5 — White (E.-C.). — *Science* (N. Y.), 1940, *92*, 127.

6 — Bush (M.-T.) et Goth (A.). — *J. Pharmacol. Exp. Thér.*, 1943, *78*, 164.

7 — Asheshov (I.-N.) et Strelitz (F.). — *Science* (N. Y.), 1945, *101*, 119.

8 — Guilhon (J.) et Vaudremer (Mlle A.). — Communication à la Société de Biologie. Séance du 26 janvier 1946.

9 — Bocage (A.) et Mercier (P.). — Communication à la Société de Biologie. Séance du 13 juin 1946.

10 — Méry (F.) et Mutel (M.). — *Bullet. Ac. Vétérinaire de France*, 1946, *19*, 251.

Nous avons seulement cité les publications auxquelles nous avons eu à nous reporter.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE II. — Etude du produit. 17

CHAPITRE III. — Utilisation des extraits aspergillaires dans les staphylococcies cutanées. 21

CHAPITRE IV. — Utilisation des extraits aspergillaires dans différentes affections staphylococciques 31

CHAPITRE V. — Discussion des résultats relatifs aux traitements des staphylococcies 37

CHAPITRE VI. — Utilisation des extraits aspergillaires dans diverses affections 41

CHAPITRE VIII. — Considérations sur le mécanisme d'action des extraits d'*Aspergillus fumigatus* 49

CONCLUSIONS 53

BIBLIOGRAPHIE 57

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).